

# **EL SÍNDROME NEFRÓTICO EN LA PROVINCIA DE CASTELLÓN: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS PACIENTES BIOPSIADOS EN EL 2014**

**AUTOR:** Amanda Sáez Rius

**TUTOR:** M<sup>a</sup> Esther Roselló Sastre

Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de  
Castellón (HGUCS)

## ÍNDICE

1. HOJA DE FIRMA/AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA PRESENTACIÓN
2. RESUMEN
3. EXTENDED SUMMARY
4. INTRODUCCIÓN
5. OBJETIVOS
6. MATERIAL Y MÉTODOS
7. RESULTADOS
8. DISCUSIÓN
9. BIBLIOGRAFÍA



## **TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA**

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** El síndrome nefrótico en la provincia de Castellón: un estudio retrospectivo de los pacientes biopsiados en el 2014

**ALUMNO/A:** Amanda Sáez Rius

**DNI:** 73402293R

**PROFESOR/A TUTOR/A:** M<sup>a</sup> Esther Roselló Sastre

Fdo (Tutor/a): .....

## **RESUMEN**

*Antecedentes:* El síndrome nefrótico (proteinuria superior a 3.5g/día, hipoproteinemia, edema generalizado e hiperlipidemias) es una manifestación de diferentes patologías. Como su origen puede ser muy variado, esto hará que de su etiología dependan pronóstico y tratamiento. Mediante un estudio descriptivo de las biopsias realizadas en el año 2014 en el Hospital General Universitario de Castellón, centro de referencia de la provincia a nivel de biopsias renales, se pretende estudiar por un lado, cuál es la patología renal más prevalente en nuestra zona y por otro, cuáles son las etiologías más frecuentes que dan como resultado este síndrome. Con tal fin se han revisado las biopsias renales realizadas durante ese periodo (48 pacientes).

*Resultados:* Las glomerulopatías biopsiadas más prevalentes han sido las Glomerulonefritis membranoproliferativas ligadas a inmunocomplejos (principalmente la Nefritis lúpica (23% de casos)), seguido de las Glomeruloesclerosis Segmentaria y focal (19%). Estas mismas patologías son las que más frecuentemente han sido causantes de síndrome nefrótico en nuestra población, aunque las proteinurias más severas las han provocado la Enfermedad de Cambios Mínimos, la Nefropatías Membranosa y la Glomerulosclerosis Segmentaria y focal

*Conclusión:* Los resultados observados en el estudio son similares a lo que ocurre en otras series de poblaciones de similares características socio-culturales.

*Palabras clave:* biopsia renal, síndrome nefrótico, epidemiología, glomerulonefritis.

## **ABSTRACT**

*Background:* Nephrotic syndrome is defined as the presence of severe proteinuria (>3.5g/day), with consequent hypoproteinemia, generalized edema, hypertension and hyperlipidemia. It could be a manifestation of different pathologies both primary and secondary nephropathies, therefore, as its origin can be highly varied this will make prognosis and treatment dependent on its etiology. This is a descriptive study of the biopsies performed in the General University Hospital of Castellón (HGUCS), the province's reference center in renal biopsies, during 2014. The aim is to determine which are the most frequent etiologies that result in this syndrome, using the renal biopsies done during that period, from a total sample of 48 patients.

*Results:* The most frequent nephropathies biopsied in our population have been immunocomplex linked membranoproliferative glomerulonephritis (mainly lupus nephropathy – 23%) and focal segmental glomerulosclerosis (19%). Those glomerulonephritis have been the most frequent cause of nephrotic syndrome in our population; although the most severe proteinuria levels were found in patients with minimal change disease, membranous glomerulopathy and focal segmental glomerulosclerosis.

*Conclusions:* Those results are coincident with the results shown in other studies made on populations of similar characteristics.

Key words: renal biopsy, nephrotic syndrome, epidemiology, glomerulonephritis.

### **EXTENDED SUMMARY:**

Nephrotic syndrome is not a disease; rather is a manifestation of a wide variety of underlying disease processes. It is one of the most common presentations of adult kidney disease <sup>(17)</sup>. Glomerulonephritis is a common cause of nephrotic syndrome, although there are several subtypes and not all of them cause the disease in the same frequency. This study will try to find out which are the subtypes of glomerulonephritis and the diseases that are most commonly expressed with this syndrome in Castellón population, which is our population under study. In addition, the presence of these symptoms has a great impact in the treatment and prognosis of the underlying pathology, so the correct histological diagnosis is an important issue.

This is a retrospective study where all the renal biopsies performed at the Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS) and then processed and analysed by the Pathology Service of the same hospital during the course of 2014. There were a total of 48 patients that fit the inclusion criteria. The renal biopsies performed were determined by the criteria of renal biopsy explained in the article written by Walker et al <sup>(5)</sup> and following the indications of biopsy in Spain <sup>(4)</sup>. The inclusion criteria in this study were clinical and histological: clinically the patient needed to have proteinuria at nephrotic range ( $> 3.5\text{g} / 24\text{h}$ ) <sup>(4)</sup> and as a histological criterion that the biopsy material was sufficient for diagnosis (glomerular number greater than 7 and enough tissue for immunofluorescence study) <sup>(2)</sup>.

In the first place, a review of the existing literature related to the topic was done to see which variables were the most appropriate for the study, besides observing and studying the conclusions of these studies in other population samples to see if their results coincide with our results. We studied the distribution and prevalence of pathologies related to nephrotic syndrome in different populations both in Spain <sup>(15)</sup>, Africa and Asia <sup>(17)</sup>, Italy <sup>(18)</sup>, Germany <sup>(19)</sup>, Romania <sup>(20)</sup>, and USA <sup>(21)</sup>, in order to be able to compare the conclusions found in these with those found in our target population.

The data from the study were obtained from the information stored of these patients in the Pat-Win system, database of Pathology Service, and from renal samples biopsied and reviewed during the study. All of these samples were processed according to the recommendations of Walker et al <sup>(5)</sup> and evaluated by optical microscopy, immunofluorescence and electron microscopy. Patients' medical histories have been reviewed using Mizar software to obtain clinical and biochemical variables.

Patients' information was anonymized following the protocols required to maintain the confidentiality of patient data throughout the process both in data collection and publication, as regulated by Organic Law 15/1999, of December 13 <sup>(9)</sup> on the protection of personal data. They were then introduced into a Microsoft® Excel spreadsheet and classified in the right way to work in the study. Later, these data were analysed using basic estadistics.

We have divided our study into two series, both of them meet the histological requirement, but the first one (extended series) includes all the patients with proteinuria which needed renal biopsy (48 subjects) and the second one just includes the subjects that had proteinuria in nephrotic range ( $>3.5\text{g}/24\text{h}$ ), a total of 44 patients. In our study we can see there is a male predominance representing the 60.42% of the sample (29/48 subjects) in front of 39.58% represented by women (19/48). It is also noticed that the vast majority of the subjects in the sample (75%) are younger than 65 years old. The average age of patients in the study was 51 years being the oldest 83 years old and the youngest just 15 years old.

The glomerulonephritis that most frequently caused nephrotic syndrome in the study was Immunocomplex linked Membrane-proliferative Glomerulonephritis (MPGN - IC) affecting the 22.92% of the extended series (25% in nephrotic syndrome series), followed by ANCA nephropathy (NANCA) representing the 16.67% in extended series (18.19% in nephrotic syndrome) and focus and segmental glomerulosclerosis assuming the 14.48% of the complete series (15.91% in nephrotic syndrome).

Apart from proteinuria levels, the main variable in this study, we have taken into account other clinical values in our patients <sup>(24)</sup>. Levels of albumin may be diminished in this syndrome, in this case the mean levels of albuminemia have been 2.97 g/dl, with a maximum of 4.42 g/dl and a minimum of 1.2 g/dl, and only 40% of our sample (20/48) has shown hypoalbuminemia (considered below 3 g / dl). Mean creatinine levels were 1.88 mg/dl, with the maximum being 7.86 mg/dl and the minimum being 0.59 mg/dl, with a normal value around 1mg/dl.

Other variables that other studies indicated to be relevant were the presence of high blood pressure - present in 75% (33/44) of the subjects - and the existence of dyslipemia, present in 54.55% of the patients (24.44%). The presence of hematuria has also been evaluated, being positive in 51% of the cases in our sample. Hematuria is the most frequent symptom of IgA nephropathy, where 100% of patients with this

histological subtype have shown this symptom. The gender variable corresponds to the rest of studies <sup>(22)</sup> where a predominance of affection in males is shown. Regarding ~~to~~ age, there is a higher prevalence of individuals under 65 years old, which may be due to the fact that in advanced ages the prevalence of nephrotic syndrome as a manifestation of renal disease is equal or less than acute renal failure as debut of renal pathology <sup>(3)</sup>, and according to renal biopsy criteria, the instability patient's status in acute renal failure is an excluding criterion <sup>(4)</sup>.

At the begging of the study we were wondering about which histological subtype of glomerulonephritis most frequently associated with the nephrotic syndrome in our population and whether these results were in agreement with those reported in other studies, taking into account that the sample collected for this study was reduced so that the data cannot be extrapolated outside our target population, although they may be guidance in agreement with the data extracted from other studies with higher samples <sup>(22)</sup>. The results of our study indicate that 25% of the subjects presented immunocomplex linked membranoproliferative glomerulonephritis. This entity includes other common glomerulonephritis like lupus nephropathy, which represent 72% of this group (8/11). Our study shows that secondary glomerulonephritis are more common than primary ones, as we see in focal and segmental glomerulosclerosis that includes secondary causes like diabetes or hypertension and represent 15.91% of the sample, athwart to primary focal and segmental glomerulosclerosis which only represents 4.55% of the sample.

In reviewing the comparative tables performed on the most frequent subtypes in other populations we observed that the most frequent finding obtained in renal biopsies - in general - corresponded to IgA nephropathy, although it did not correspond to the finding of renal biopsies for the nephrotic syndrome, because IgA nephropathy is not usually linked to proteinuria in nephrotic range, it curses with lower levels. Biopses of nephrotic-syndrome showed that the most frequent subtypes have been several, being grouped mainly in membranous nephropathy, segmental and focal glomerulosclerosis and membranoproliferative glomerulonephritis

Finally, by looking at these results and analysing the reason behind them, we can say that our retrospective study of patients biopsied in the year 2014 in Castellón offers results that correlate with the findings offered by other populations.



## **INTRODUCCIÓN**

El síndrome nefrótico (SN) es una entidad clínica que cumple el primer requisito para que pueda ser bien estudiada epidemiológicamente: su definición es sencilla y clara, con criterios para su diagnóstico ampliamente aceptados, con pequeñas variaciones, y fáciles de determinar. Es un trastorno renal causado por un conjunto de enfermedades, caracterizado por aumento en la permeabilidad de la pared capilar de los glomérulos renales que conlleva la presencia de niveles altos de proteínas en la orina (proteinuria), niveles bajos de proteínas en la sangre (hipoproteinemia o hipoalbuminemia) y en algunos casos, edemas, colesterol alto y una alteración de la coagulación, aunque estos últimos signos no son relevantes para su diagnóstico para la mayoría de autores <sup>(1)</sup>.

La cifra de proteinuria a partir de la cual se considera rango nefrótico varía levemente de unos estudios a otros, manteniéndose entre 3-4g/día/1.73m<sup>2</sup> de superficie corporal, y adoptándose para este estudio la cifra de 3.5g/día/1.73m<sup>2</sup> <sup>(2)</sup>. También se le asocian otros signos como son:

- la hipoproteinemia, especialmente la disminución de la albúmina, con valores inferiores a 3 g/dl, debido a que la pérdida urinaria de albúmina y otras proteínas sobrepasa a la producida por el hígado, lo que conlleva de forma secundaria la presencia de edema generalizado
- la hiperlipidemia <sup>(3)</sup> consecuencia del aumento de la síntesis de lipoproteínas de baja (LDL) y muy baja densidad (VLDL) en el hígado, responsables del transporte de colesterol y triglicéridos, además de un incremento de la síntesis hepática de colesterol <sup>(4)</sup>
- el estado de hipercoagulabilidad, entendido como una mayor predisposición a la formación de trombos sanguíneos, debido a la disminución en la sangre de la antitrombina III por su pérdida urinaria. <sup>(5)</sup>

El síndrome nefrótico es la manifestación clínica de varias enfermedades en la población, que no está claramente asociada a una única etiología, ni edad ni sexo, y que se presenta en múltiples contextos. El pronóstico y el tratamiento varían mucho según la causa que lo desencadene <sup>(5)</sup>, y así, mientras que algunas como la nefropatía diabética en fases iniciales no requieren más que medidas de mantenimiento y tratamiento de la causa primaria, en este caso Diabetes Mellitus, otras como la necrosis tubular aguda (NTA) van a progresar rápidamente a la insuficiencia renal <sup>(6)</sup>. Por esta razón se recomienda la biopsia en todo paciente que presente proteinuria en rango nefrótico, considerándose ésta superior a 3.5 g/día o que presente alteraciones

urinarias asintomáticas (hematuria, microhematuria), insuficiencia renal de origen no filiado, síndrome nefrítico, recidivas de patologías ya conocidas o nefropatías cortico-resistentes <sup>(7, 8)</sup>.

El término de glomerulonefritis (GN) se emplea para designar las enfermedades que afectan a la estructura y función del glomérulo, aunque posteriormente se pueden ver implicadas las demás estructuras de la nefrona. Hablamos de GN primarias (GNP) cuando la afectación renal no es la consecuencia de una enfermedad sistémica y las manifestaciones clínicas están restringidas al riñón, y de GN secundarias (GNS) cuando la afectación está en el seno de una enfermedad sistémica: lupus, diabetes, hipertensión, etc.<sup>(9)</sup> Las GNP son entidades muy heterogéneas tanto por su etiología como por su evolución y las clasificaciones han ido cambiando a lo largo de la historia, a medida que vamos conociendo más sobre su etiopatogenia. Actualmente son las GNS la principal causa de insuficiencia renal crónica, principalmente la nefropatía diabética, seguido de la hipertensión arterial crónica <sup>(10)</sup>, quedando relegadas las de origen primario o idiopático (GNP). La prevalencia de las GNP varía dependiendo de las características socio-demográficas, aunque en su mayoría puede decirse que en los países desarrollados, como son las poblaciones europea y norte-americana, las causas más comunes son la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) y la nefropatía IgA (NIGA) <sup>(11,12)</sup>.

Las características básicas de los patrones morfológicos en los que basamos el diagnóstico son los siguientes:

- La glomerulonefritis con patrón mesangial es aquella con depósitos mesangiales de IgM o de IgA. La NIGA es más frecuente y se presenta en microscopía óptica como una proliferación difusa en mesangio, con o sin proliferación endocapilar. El diagnóstico definitivo solo puede obtenerse por la objetivación por inmunofluoresencia de depósitos mesangiales de IgA<sup>(13)</sup>. La manifestación principal es la hematuria macroscópica, aunque puede tener una clínica muy variada, dando en algunos pacientes un cuadro de proteinuria en rango nefrótico. <sup>(9)</sup>
- La glomerulonefritis membrano-proliferativa (GNMP) primaria es más frecuente en niños y su frecuencia decrece con la edad mientras que en los adultos la forma secundaria es más frecuente <sup>(9)</sup>. Histológicamente puede clasificarse en dos tipos: GNMP ligada a Inmunocomplejos (GNMP-IC) y GNMP ligada al Complemento (GNMP-C), y todos ellos pueden cursar con un síndrome nefrótico, aunque más comúnmente aparece en la segunda. La GNMP-IC se

caracteriza por engrosamiento difuso y global de la pared capilar e hiper celularidad endocapilar y mesangial, con acentuación de la segmentación glomerular que se denomina “lobulación”, y típicamente se produce una duplicación de la membrana basal. En la Inmunofluorescencia (IF) hay depósitos francos de inmunoglobulinas, especialmente IgG. Este es el cuadro morfológico característico de las enfermedades autoinmunes con afectación glomerular (Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Vasculitis Urticarial, Esclerodermia). La GNMP ligada al Complemento incluye la Nefropatía C<sub>3</sub> y la “enfermedad de depósitos densos” debido a la aparición de depósitos densos intramembranosos y mesangiales, que se corresponden con factor 3 del complemento en el estudio de IF. También existe hiper celularidad lobular <sup>(13)</sup>.

- La GN con patrón endocapilar, también llamada post-infecciosa, es más común en niños, y su clínica es muy variable: desde pacientes asintomáticos a insuficiencia renal, dando en la fase aguda un cuadro de proteinuria importante. Histológicamente se observa una hiper celularidad global difusa de células mesangiales y endoteliales por proliferación endocapilar con neutrófilos. Por IF se detecta un patrón de tinción granular gruesa para C<sub>3</sub> en la pared capilar. <sup>(13)</sup>
- La GN extracapilar representa el fenómeno estructural más agresivo de las lesiones causadas por inflamación glomerular. Este es un patrón morfológico que puede verse en varias entidades: la Nefritis ligada a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), la Nefritis ligada a anticuerpos anti-membrana basal glomerular (Anti-MBG) y las GNMP ligadas a Inmunocomplejos (IC). Histológicamente observamos que las semilunas son la expresión morfológica de la proliferación de las células parietales. Las semilunas empiezan siendo epiteliales y acaban siendo fibrosas. El patrón de IF es la clave para diferenciar los tres tipos: en las ligadas a Anti-MBG hay tinción lineal de la membrana basal de IgG, en las ligadas a IC observamos depósitos granulares glomerulares de IgG y C<sub>3</sub>, mientras que en las ligadas a ANCA o pauciinmunes, como indica su nombre habrá ausencia o escasez de depósitos glomerulares para Ig <sup>(13)</sup>.
- La glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) se expresa histológicamente en microscopia óptica como la esclerosis cicatricial del ovillo glomerular que afecta focalmente a algunos glomérulos, especialmente en las fases iniciales a los de la zona yuxtamedular. Las luces capilares de la zona afecta están obliteradas por material acelular con zonas de hialinosis, teniendo como base una podocitopatía. En la IF habitualmente se detectan pocos depósitos, generalmente algo de IgM y C<sub>3</sub> en los nódulos. Es la que más

comúnmente causa síndrome nefrótico en adultos y la que más frecuentemente debuta con proteinurias severas <sup>(14)</sup>. La GESF puede ser primaria (la propia de la infancia) o secundaria, como fase cicatricial de numerosas entidades que cursan con pérdida nefronal (Hipertensión arterial, pielonefritis crónica, obesidad) o con fenómenos de GN previa (vasculitis ya pasadas, Diabetes Mellitus, Amiloidosis...)

- La nefropatía membranosa (NM) es aquella que presenta un engrosamiento global y difuso de la pared de los capilares glomerulares por depósitos inmunes, produciendo rigidez de las asas capilares con el avance de la enfermedad. En la inmunofluorescencia (IF) encontramos depósitos granulares de IgG y C<sub>3</sub> <sup>(15)</sup>. Suele presentarse con proteinuria, aunque en ocasiones se acompaña también de hematuria microscópica e HTA.
- La enfermedad por cambios mínimos (ECM) es una GN más frecuente en edad pediátrica que suele presentarse como un síndrome nefrótico puro. Histológicamente, en la microscopia óptica no se observan anomalías y en la IF no se detectan depósitos. Se trata también de una podocitopatía, detectable con el microscopio electrónico, que puede revelar cambios caracterizados por un ensanchamiento y borrado de los pies de los podocitos. <sup>(9)</sup>
- Además, también encontramos otros patrones morfológicos puramente secundarios (nefropatías por depósito, como la Amiloidosis o la Nefropatía Fibrilar) o una afectación inicial del compartimento tubulo-intersticial (Nefritis tubulointersticial (NTI) o Necrosis tubular aguda (NTA) <sup>(13)</sup>.

## **OBJETIVOS**

El objetivo principal del estudio es discernir las nefropatías que más frecuentemente se asocian al síndrome nefrótico en nuestro contexto, la provincia de Castellón, para ayudar así en el futuro diagnóstico y tratamiento de estas. Además, secundariamente, el estudio permite la observación de la prevalencia de las diferentes entidades de glomerulonefritis biopsiadas en la provincia y la comparación de nuestros resultados con los expuestos en la literatura.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Presentamos un estudio descriptivo de una serie de casos, donde revisamos retrospectivamente los pacientes de la provincia de Castellón que han requerido la realización de una biopsia renal en el transcurso del año 2014, (un total de 51 pacientes). Los criterios de inclusión en la muestra fueron los de indicación de biopsia renal, <sup>(7, 8)</sup> excluyendo del estudio a aquellos en que la muestra obtenida en la biopsia

fuera insuficiente para el diagnóstico (número de glomérulos inferior a 7 o ausencia de tejido para estudio de inmunofluorescencia).<sup>(16)</sup>

Los datos del estudio fueron obtenidos a partir del Sistema de Información de Anatomía Patológica, programa Pat-Win, con el criterio de búsqueda “cilindros renales registrados del 1 de Enero al 31 de Diciembre de 2014”, obteniéndose así un total de 51 casos, que cumplían esta característica. Como requisito para un diagnóstico adecuado se consideró necesario la presencia de material biopsiado suficiente para la realización de microscopía óptica (mínimo de 7 glomérulos) e inmunofluorescencia (mínimo de 2 glomérulos), y favorable pero no imprescindible, la realización de microscopía electrónica. De los 51 pacientes con los que contaba el estudio, 3 se rechazaron por muestra insuficiente para la realización de inmunofluorescencia, siendo el total de pacientes de 48 (grupo al que denominaremos como serie completa).

Todas estas muestras (2-3 cilindros renales de 10x1mm por paciente) se recibieron en fresco en el Servicio de Anatomía Patológica, y se visualizaron con lupa para identificar glomérulos antes de su procesado. Fueron procesadas según las recomendaciones para la realización de biopsias renales explicadas en la revisión de Walker et al.<sup>(8)</sup> cuyos principales puntos son los siguientes: toda biopsia renal debe hacerse en las condiciones adecuadas en el centro sanitario y realizarse por un patólogo experimentado; además, la petición debe ir acompañada de la información clínica adecuada y relevante para el diagnóstico del paciente. La muestra para microscopía óptica fue fijada en formol e incluida en parafina, realizándose cortes seriados de Hematoxilina-Eosina HE (3), PAS (2), Tricrómico de Mason (2) y Plata Metenamina (2), añadiendo otras técnicas histológicas en los casos necesarios (Rojo Congo). La muestra para IF fue congelada a -20°C y cortada al criostato, realizándose después técnica de inmunofluorescencia directa automatizada (Inmunoteñidor de Roche) (cortes seriados para HE (2), IgA, IgG, IgM, C<sub>3</sub>, C<sub>1q</sub>, cadenas ligeras Kappa y Lambda). La muestra para ME fue fijada en glutaraldehído al 2.5% y enviada a otro centro para su procesado y visualización al microscopio electrónico (ME) (Zeiss) (Centro de investigaciones Príncipe Felipe de Valencia).

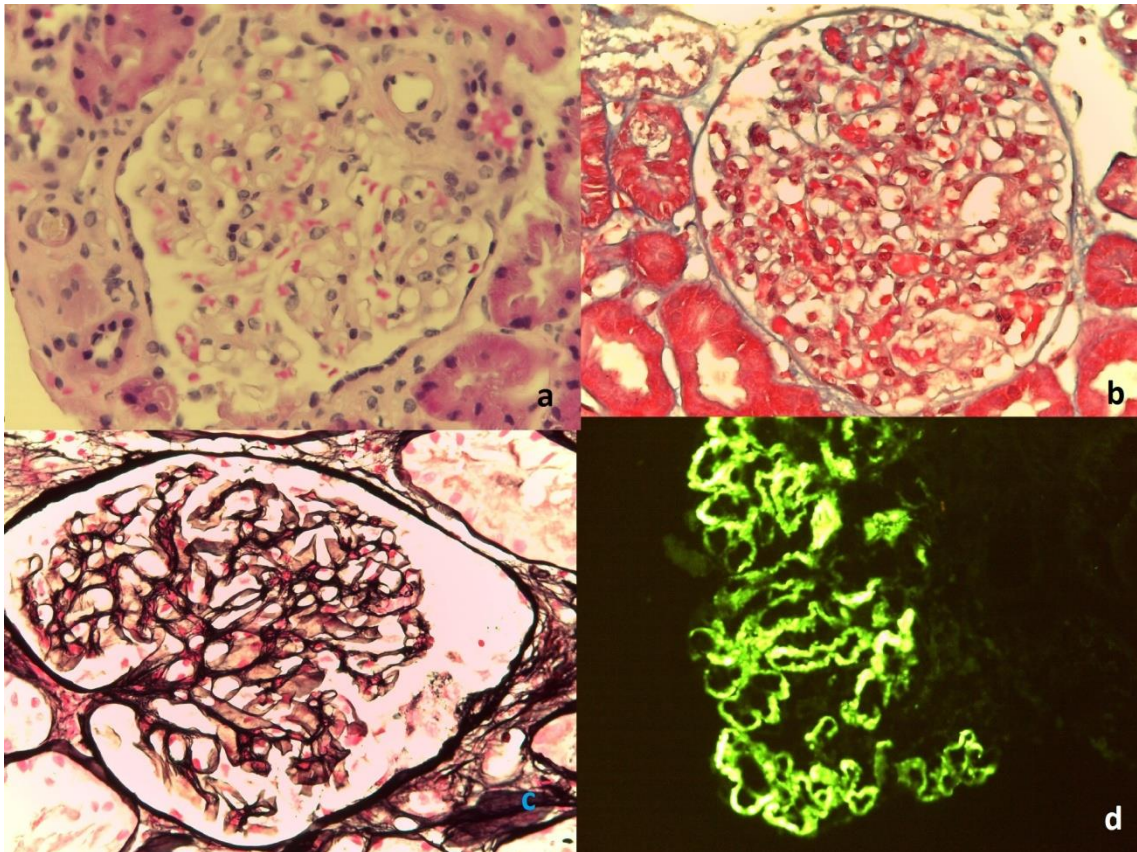


Imagen 1: Morfología del glomérulo con distintas técnicas: a. Hematoxilina&Eosina, b. Tricrómico de Masson, c. Plata Metinamina, d. Técnica de inmunofluorescencia para IgG.

Se han revisado posteriormente las historias clínicas de los pacientes mediante el programa informático **Mizar** para obtener las variables clínicas y bioquímicas. Las variables a estudiar se dividieron en tres grupos:

- clínicas:
  - antecedentes personales y familiares,
  - si presentaban hipertensión arterial en el momento del diagnóstico,
  - patología actual (incluyendo la presencia de enfermedades concomitantes, dislipemia);
- bioquímicas
  - niveles de proteínas en orina en 24 horas
  - presencia de hematuria,
  - marcadores inmunes (ANA, ANCA, anti-MBG, C3 y C4),
  - niveles de albúmina en sangre
  - estado de la función renal, evaluado con los niveles de creatinina y urea plasmática <sup>(15)</sup> (7)

- variables histológicas <sup>(17)</sup>, que son aquellas de mayor relevancia ya que son las que nos permitirán agruparlas en nuestros diagnósticos. Las características evaluadas en este apartado fueron:
  - el número de glomérulos obtenidos en la biopsia y cuántos de estos estaban esclerosados,
  - la descripción del patrón glomerular
  - la presencia de atrofia tubular y/o fibrosis intersticial (evaluadas en 4 grados: ausente, leve, moderada y grave),
  - el estado de los vasos sanguíneos y los hallazgos sobre estos,
  - la presencia de depósitos de inmunofluorescencia y su localización (evaluando IgA, IgG, IgM, C<sub>3</sub>, C<sub>1q</sub> y presencia de cadenas ligeras kappa y lambda),
  - la realización de microscopía electrónica y los hallazgos obtenidos de ella
  - el diagnóstico histológico adjudicado a la muestra.

De estos 48 pacientes, una vez conocida la proteinuria, se seleccionó el grupo con proteinuria >3.5g/24h (pacientes con síndrome nefrótico), que constituyen la serie nefrótica (44 casos).

Los datos se anonimizaron siguiendo los protocolos necesarios para mantener la confidencialidad de los datos de los pacientes en todo el proceso tanto en la recolección de datos como en la publicación de ellos, tal como regula la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre <sup>(18)</sup> sobre la protección de datos de carácter personal. Después fueron introducidos en la base de datos Excel ® y clasificados de la manera adecuada para poder funcionar en el estudio; posteriormente se analizaron empleando el programa de análisis estadístico SPSS ® con una estadística descriptiva sencilla.

Se hizo una revisión bibliográfica de la literatura disponible para establecer la clasificación de las enfermedades renales así como cuales serían las variables más relevantes para el estudio <sup>(17, 19)</sup> y la posterior clasificación de las muestras. Esta información fue utilizada para la agrupación de los diagnósticos en una serie de entidades y que cumplen los criterios morfológicos descritos previamente en la introducción <sup>(13)</sup>, todos ellos ordenados en la *tabla 1*. Además también se compararon nuestros resultados con los de otros estudios en otras muestras poblacionales, para ver si son coincidentes con los de nuestra serie. Así, estudiamos la distribución y prevalencia de las patologías relacionadas con síndrome nefrótico en poblaciones



variadas, tanto en España - valorando varias bases de datos como son estudios de otros hospitales <sup>(20, 21)</sup>, la base de datos que publica periódicamente la Sociedad Española de Nefrología (SEN) <sup>(11, 12)</sup> y series de otros países de África y Asia <sup>(22)</sup>, Italia <sup>(23)</sup>, Alemania <sup>(24)</sup>, Rumania <sup>(25)</sup>, Dinamarca <sup>(26)</sup>, Cuba <sup>(27)</sup> y USA <sup>(28)</sup>.

**Tabla 1: distribución de la serie completa y de la serie de síndrome nefrótico**

DIAGNÓSTICOS (*)	SERIE COMPLETA n (%)	SÍNDROME NEFRÓTICO n (%)
GNMP -IC	11 (22.92%)	11 (25%)
NANCA	8 (16.67%)	8 (18.19%)
GESF-SECUNDARIA	7 (14.48%)	7 (15.91%)
NM	7 (14.48%)	7 (15.91%)
NIGA	6 (12.5%)	4 (9.1%)
GESF-PRIMARIA	2 (4.17%)	2 (4.55%)
ND	2 (4.17%)	2 (4.55%)
ECM	1 (2.08%)	1 (2.27%)
NTI	2 (4.17%)	1 (2.27%)
NTA	1 (2.08%)	0
GN POST-INFECCIOSA	1 (2.08%)	1 (2.27%)
GNMP-C	0	0
GN ANTI-MBG	0	0
TOTAL	48 (100%)	44(100%)

(\*)Glomerulonefritis membranoproliferativa ligada a inmunocomplejos (GNMP-IC), Nefropatía ligada a ANCA (NANCA), Glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF), Nefropatía membranosa (NM), nefropatía IgA (NIGA), Nefropatía por depósito (ND), Enfermedad de cambios mínimos (ECM), Nefropatía tubulointersticial (NTI), nefropatía tubular aguda (NTA), Glomerulonefritis post-infecciosa (GN-post infecciosa), glomerulonefritis membranoproliferativa ligada al complemento (GNMP-C), Glomerulonefritis mediada por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (GN anti-MBG)

## RESULTADOS

Para los resultados de este estudio, los vamos a dividir en dos partes: por un lado estudiaremos a todos los pacientes que han cumplido las características de proteinuria y material biopsiado suficiente, que denominaremos como serie completa (n=48), y en segundo lugar estudiaremos la serie con síndrome nefrótico (n=44). La distribución de



nuestros pacientes y su nefropatía correspondiente, se ve reflejada en la *tabla 1*, donde se agrupan todos los diagnósticos posibles ordenados por la frecuencia en la que aparecen en nuestra población.

#### 1.-Resultados de la serie completa:

La serie completa está formada por 48 pacientes. Hay un predominio masculino, con el 60.42% de la muestra (un total de 29 pacientes) respecto al 39.58% que representan las mujeres (siendo ellas un total de 19 sujetos), tal como se ve representada en la *tabla 2a*. La edad media de los pacientes del estudio se ha situado en 51 años, siendo el más vetusto de 83 años y el más mancebo de 15 años.

<b>Tabla 2a: Distribución por sexo y edad de la Serie Completa</b>			
<b>SEXO</b>	<b>&lt;65 años</b>	<b>&gt;65 años</b>	<b>N (%)</b>
<b>Mujeres</b>	15 (31.24%)	4 (8.33%)	19 (39.58%)
<b>Hombres</b>	21(43.75%)	8 (16.67%)	29 (60.42%)
<b>Total</b>	36 (75%)	12 (25%)	48 (100%)

La patología renal biopsiada más prevalente ha sido la GNMP-IC, con un 23% de casos, seguido de la GESF, que si juntamos las primarias con las secundarias suman un 18.6%, las Nefropatía por ANCA (17% de casos), las NM (14.6% de los casos) y las NIGA (12.5% de casos), con casos aislados de NTA, NTI, Nefropatía fibrilar, Amiloidosis renal y GN post-infecciosa. No hemos tenido ningún caso de GNMP-C ni GN anti-MBG.

Los datos clínicos los comentaremos extensamente después, en la Serie nefrótica. Referimos aquí solamente que los 4 pacientes sin proteinuria nefrótica eran varones, de los cuales 2 padecían NIGA y un paciente debutó con NTA secundaria a Omeprazol y a los 6 meses se le realizó una segunda biopsia de control, con una NTI ya establecida. Los niveles medios de proteinuria que presentó este paciente con NTI fueron de 2 g/día. Los pacientes con NIGA presentaban niveles de proteinuria de 1.9 g/día y 2 g/día, y tenían 26 y 15 años respectivamente.

#### 2.-Resultados de la serie con proteinuria en rango nefrótico:

Este grupo está formado por 44 pacientes. Persiste el predominio masculino en el 56.82% de la muestra (un total de 25 pacientes) respecto al 43.18% que representan las mujeres (siendo ellas un total de 19 sujetos). La edad media de los pacientes de

este grupo se ha situado en 51 años, siendo el más vetusto de 83 años y el más mancebo de 22 años. Vemos en la tabla 2b que la gran mayoría de los sujetos de la muestra (77.27%) corresponden a menores de 65 años y solo el 22.73% restante supera esta edad.

<b>Tabla 2b: Distribución por sexo y edad del grupo con síndrome nefrótico</b>			
<b>SEXO</b>	<b>&lt;65 años</b>	<b>&gt;65 años</b>	<b>N (%)</b>
<b>Mujeres</b>	15 (34.09%)	4 (9.09%)	19 (43.18%)
<b>Hombres</b>	19(44.18%)	8 (13.64%)	25 (56.82%)
<b>Total</b>	34 (77.27%)	10 (22.73%)	44 (100%)

La media de proteinuria del estudio ha sido de 6.46g/día, siendo el máximo de 19g/día en un paciente con NM y el mínimo de 3.5 g/día en un paciente con NIGA. La patología más prevalente ha sido la GNMP-IC (25% de casos). Las GNMP por inmunocomplejos han sido todas secundarias a enfermedad sistémica, de las cuales, 8 eran secundarias a un Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (6 mujeres y 2 varones), 2 son secundarias a conectivopatías y una es secundaria a una vasculitis urticarial hipocomeplementémica con microangiopatía trombótica (MAT). En este grupo hay un predominio del sexo femenino con 7 mujeres (63.64%), respecto a 4 varones (36.36%) y la media de edad de 38.45 años, el segundo más joven. La proteinuria media ha sido de 5.8 g/día.

La segunda más frecuente ha sido la GESF, con un total de 20.5% de casos. Revisando los datos clínicos, objetivamos que de los pacientes diagnosticados con GESF, 7 son de origen secundario (afectación renal de una enfermedad sistémica) y solo 2 pueden considerarse de origen primario o idiopático. De los de origen secundario, 2 son debidos a Diabetes Mellitus, otro es secundario a Ciclosporina como tratamiento de la Nefropatía IgM de base del paciente, y los otros los consideramos secundarios a Hipertensión Arterial crónica, dada la correlación clínico-anatomopatológica. La edad media de este grupo es de 52.71 años. La proteinuria media ha sido de 7.2 g/día.

En tercer lugar nos encontramos con la nefropatía asociada a ANCA o pauciinmune (18% de casos), que conforman el grupo de las vasculitis que asocian positividad para ANCA (Anticuerpos Anti-citoplasma de Neutrófilo) en sangre periférica. Se trata de pacientes mayores, con una media de edad de 69.5 años y 5 de los 8 integrantes eran varones (62.5%). La proteinuria tiene una media de 3.93 g/día.

En cuanto a la NM, de la que se diagnosticaron 7 sujetos (15.91% de la muestra), se observa que en uno de los casos, se presenta junto con GNMP por inmunocomplejos en una paciente con LES, mientras que en el resto se consideraron primarias porque no se descubrió otra causa. No constaba en la historia clínica el resultado de los anticuerpos anti-PLA (anticuerpos recientemente descubiertos asociados a este subtipo histológico). La edad media era de 59 años y el rango de proteinuria ha sido el más elevado de todos los grupos con valor medio de 9.2 g/día.

La NIGA se presentó en 4 casos, debutando el 100% de ellos con hematuria. Se trata del grupo de edad más joven, con una media de 29.25 años, y el 75% de los afectados de género masculino (3/4). La proteinuria media fue de 3.87 g/día.

Sobre la ECM, se presentó en dos ocasiones, una como entidad primaria en una mujer de 36 años, sin HTA y con un síndrome nefrótico grave ya que el paciente presentaba niveles de hasta 19 g/día de proteinuria; también estaba presente esta entidad en otro paciente de la muestra, que presentaba conjuntamente cambios compatibles con GESF secundario a una nefropatía diabética donde como complicación por el elevado nivel de proteinuria habían empezado a haber cambios (fusión podocitaria) compatibles con una ECM. Los niveles medios de proteinuria en este subtipo histológico han sido de 13 g/día.

En cuanto a la nefropatía por depósito, donde englobamos la amiloidosis y la nefropatía por depósito fibrilar, vemos que afectó a dos pacientes, ambas mujeres, cada una con una de las patologías. La edad media del grupo fue de 50.5 años, la proteinuria media de 6.45g/día y ambas presentaron HTA.

El caso de la GN post-infecciosa, fue en un varón de 69 años, que presentó hematuria y proteinuria mientras se recuperaba de una infección respiratoria. En la IF destacó la presencia de depósitos de C<sub>3</sub>, mientras que los niveles de C<sub>3</sub> estaban descendidos en sangre periférica. La proteinuria en este caso fue de 4g/día.

Todas las variables clínicas relevantes estudiadas se han recogido en la *Tabla 3* donde además se han dividido en función de los tipos histológicos de glomerulonefritis más prevalentes en nuestra muestra para así ver no solo la distribución de estas variables clínicas en nuestra población diana, sino también como se distribuyen en función de los diferentes subtipos

Tabla 3: variables clínicas por subtipos									
		Total	GNMP- IC	NANC A	GESF- 1ª y 2ª	NM	NIGA	ND	ECM
Hem	+	22 (50%)	7 (63.64%)	5 (62.5%)	2 (28.57 %)	4 (57.14 %)	4 (100%)	1 (50%)	2 (100%)
	-	22 (50%)	4 (3.36%)	3 (37.5%)	5 (71.43 %)	3 (42.86 %)	0	1 (50%)	0
Prot	+	44 (100%)	11 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	7 (100 %)	4 (100%)	2 (100%)	2 (100%)
	-	0	0	0	0	0	0	0	0
HTA	+	33 (75%)	8 (72.72%)	5 (62.5%)	7 (100%)	7 (100 %)	1 (25%)	2 (100%)	1 (50%)
	-	11 (25%)	3 (27.73%)	3 (37.5%)	0	0	3 (75%)	0	1 (50%)
Dislip	+	24 (54.55%)	3 (27.73%)	3 (37.5%)	4 (57.14 %)	6 (85.71 %)	2 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
	-	20 (45.45%)	8 (72.72%)	5 (62.5%)	3 (42.86 %)	1 (14.28 %)	2 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
Prot med (g/d)		6.462	5.8	3.93	7.24	9.2	3.87	6.45	13
Cr (mg/dl)		1.88	1.83	3.45	1.78	1.68	1.37	1.07	3.07
Alb (g/dl)		2.97	3.1	3.53	3.37	2.67	2.76	2.45	1.83
Edad media		51.159	38.45	69.5	52.71	59	29.25	50.5	30
Sexo (%)	Var.	25 (56.82%)	4 (36.36%)	5 (62.5%)	5 (71.43 %)	5 (71.43 %)	3 (75%)	0	1 (50%)
	Muj.	19 (43.18%)	7 (63.64%)	3 (37.5%)	2 (28.57 %)	2 (28.57 %)	1 (25%)	2 (100%)	1 (50%)
Total (n)		44	11	8	7	7	4	2	2

(\*) Hematuria (Hem), proteinuria (prot), Hipertensión Arterial (HTA), dislipemia (dislip), niveles medios de proteinuria (prot med), niveles de creatinina (Cr med), niveles de albuminemia (Alb). (\*\*) Glomerulonefritis membranoproliferativa ligada a inmunocomplejos (GNMP-IC), Nefropatía ligada a ANCA (NANCA), glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF), nefropatía membranosa (NM), Nefropatía IgA, nefropatía por depósitos (ND), enfermedad de cambios mínimos (ECM).

La Hipertensión Arterial (HTA) estaba presente en el 75% (33/44) de los pacientes, y la dislipemia en el 54.55% de los pacientes (24/44). Las GN donde más ha prevalecido la HTA han sido la GESF y la NM, estando presente en el 100% de los sujetos, y en la que en menor proporción ha estado presente ha sido la NIGA, donde solo 1 de los pacientes presentaba hipertensión.

La hematuria ha sido positiva en el 50% de los casos, y en el 100% de los diagnosticados con NIGA; por el contrario, en la GESF de origen secundario solo 2 de los 7 pacientes la ha presentado.

Los niveles medios de albuminemia en la muestra han sido de 2.97 g/dl, siendo el máximo de 4.42 g/dl y el mínimo de 1.2 g/dl. Consideraremos hipoalbuminemia por debajo de 3g/dl, cumpliéndolo 20 sujetos de nuestra población (45.45%). La GN que ha presentado mayor hipoalbuminemia ha sido la ECM con unos niveles de 1.83 g/dl, seguida de la NM, con 2.67 g/dl, mientras que por el contrario los pacientes con NANCA han presentado la albuminemia en rango normal con 3.52 g/dl de media.

En cuanto a la insuficiencia renal, los niveles medios de creatinina eran de 1.88 mg/dl, siendo el máximo de 7.86 mg/dl y el mínimo de 0.59 mg/dl, (consideramos valor normal alrededor de 1, con una desviación de +/- 0.3). El grupo que peor función renal ha presentado ha sido el de NANCA, con una creatinina media de 3.45 mg/dl, y el que mejor la glomerulonefritis por depósito con unos niveles de 1.07 mg/dl.

## **DISCUSION**

El estudio de la patología renal biopsiada en nuestro medio durante el año 2014 da como resultado que es la GNMP ligada a inmunocomplejos la entidad más biopsiada, seguida de cerca por la GESF (primaria y secundaria) y la NANCA. Comparando los resultados de las biopsias expuestos en este estudio, y ordenándolos en la *Tabla 4* junto con otros estudios realizados a nivel estatal durante varios años <sup>(11, 12)</sup> y otros realizados fuera del país y resumidos en el estudio de Columbia <sup>(29)</sup> sobre una muestra de 12613 pacientes de diversas nacionalidades, vemos que las patologías no concuerdan exactamente con las series más amplias, como la de España desde 1994 a 2013 <sup>(7, 8)</sup>, pero sí con otros países europeos, como Dinamarca o Rumanía. Esto lo podemos explicar por varias razones, en primer lugar observamos que la NIGA es la entidad más biopsiada en varias de las series, y en algunos casos representa hasta el 55.4%, como es en Alemania <sup>(24)</sup>, o en España <sup>(7, 8)</sup>, donde es un 27%. Esto se debe a que esta patología es considerada una de las glomerulonefritis más frecuentes, pero

no siempre se presenta como síndrome nefrótico (hasta en más del 25% de los casos se presenta con un síndrome nefrítico) y que suele responder bien al tratamiento empírico (inmunosupresión por corticoesteroides), así que con los años se ha disminuido la necesidad de realización de biopsia para esta patología <sup>(30)</sup>.

En algunos estudios se ha hablado de que el hallazgo de un subtipo histológico en mayor proporción respecto a otro está influenciado por múltiples factores como son la etnia del paciente (más frecuente la aparición de GESF en la raza negra) <sup>(14)</sup> y sus características socio-demográficas (más frecuente la aparición de GN post-infecciosas en países no desarrollados mientras NIGA aparece en países desarrollados) así como la edad (GESF y NANCA más frecuente en pacientes añosos) o el sexo (GNMP-IC más frecuente en mujeres) del grupo <sup>(15)</sup>. Por ello vemos que dependiendo de la muestra geográfica que se obtenga y dependiendo de la edad de los pacientes que la conformen los resultados son variables, variando los subtipos más frecuentemente hallados en biopsias renales entre la NIGA, la NM, la GESF y la GNMP.

Si nos centramos en el Síndrome Nefrótico, vemos que en nuestra serie el grupo que mayores niveles de proteinuria ha presentado ha sido el de los pacientes con ECM (13g/día), seguidos por los enfermos de NM (9.2 g/día), y por detrás los pacientes con GESF de origen primario y secundario, con medias de 6.6 g/día y 7.24 g/día respectivamente. En el otro extremo, el grupo que menor rango de proteinuria ha presentado ha sido el de NIGA con 3.87 g/día, seguido de cerca por el grupo afecto de nefropatía por ANCA con una media de 3.93 g/día.

En cuanto a la edad, a nivel estatal donde el número de biopsias realizadas en el periodo comprendido entre 1994 y 2013 <sup>(12)</sup> ascendía a 21988 frente a nuestros 48 pacientes, vemos que se cumple la correlación respecto a la edad, donde el número de biopsias realizadas por la presencia de síndrome nefrótico es mayor en la población menor de 65 años y que ésta es la causa que más frecuentemente es indicativa de biopsia renal, según la literatura consultada esto es debido en parte a que partir de los 65 años el síndrome nefrótico suele ir acompañado de insuficiencia renal aguda con inestabilidad del paciente, lo cual es contraindicación para la realización de esta <sup>(6)</sup>. La patología más frecuentemente hallada en el Registro español ligada a síndrome nefrótico es la NM, representando el 25% de las biopsias (frente a un 15% en nuestro caso), aunque observándolo por años <sup>(11)</sup> en lugar de en el total, vemos que la GESF se encuentra también como hallazgo más frecuente en alguno de los años como causa de síndrome nefrótico (similar a nuestros resultados), dato explicable por la

edad de los pacientes ya que la prevalencia de la GESF y la NM han aumentado a expensas del secundarismo de otras enfermedades sistémicas, principalmente HTA y Diabetes Mellitus, entre otras, y por eso el síndrome nefrótico ha aparecido tan frecuentemente asociado a hipertensión, hematuria y empeoramiento de la función renal.

En el registro Español de Glomerulonefritis hay un aumento de la nefropatía membranosa como causa primaria sobretodo en la población mayor de 65 años <sup>(12)</sup>. En nuestra muestra vemos que hay un predominio de los menores de 65 años. Aún así, la NM, con un 15% de casos en nuestra serie, se encuentra en un porcentaje lo suficientemente elevado para considerar que concuerda con los resultados estatales. En nuestra muestra, vemos que en los mayores de 65 años la presencia de síndrome nefrótico estaba asociada principalmente a otras patologías concomitantes como la nefropatía asociada a ANCA o la GESF secundaria a Diabetes Mellitus o HTA.

Tabla 4: Prevalencia de subtipos histológicos obtenidos por biopsia renal				
	Periodo	Nº biopsias	1º más prevalente	2º más prevalente
Castellón	2014	48	GNMP-IC (22.92%)	GESF (19.4%)
España <sup>(7, 8)</sup>	1994-2013	21988	NIGA (27%)	NM (25%)
Italia <sup>(18)</sup>	1987-1993	8287	NIGA (35.2%)	NM (20.7%)
Alemania <sup>(24)</sup>	2002-2008	130	NIGA (55.4%)	GESF (18.5%)
Columbia <sup>(22)</sup>	2003-2015	12613	NIGA (22%)	GESF (21%)
Dinamarca <sup>(19)</sup>	1985-1997	2380	GNMP (26.1%)	ECM (17.5%)
Rumania <sup>(20)</sup>	2005	401	GNMP (29.4%)	NIGA (28.1%)
USA Arizona <sup>(21)</sup>	2004-2014	710	GESF (22.2%)	NM (20.28%)
Cuba <sup>(31)</sup>	1992-2002	227	ECM (25.5%)	NIGA (21.5%)

(\*) Glomerulonefritis membranoproliferativa ligada a inmunocomplejos (GNMP-IC), glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF), nefropatía IgA (NIGA), nefropatía membranosa (NM), enfermedad de cambios mínimos (ECM)

El grupo de pacientes que mejor función renal ha presentado ha sido el de GN por depósito, seguido por aquellos con NIGA, el cual también ha sido el de menor nivel de

proteinuria, tanto al incluir a los 4 que padecían síndrome nefrótico, como al sumar a los dos con proteinuria inferior a 3.5 g/día, y el grupo más joven, con una edad media de 29.25 años. En el otro extremo hemos hablado de que la peor función renal se encontraba en los pacientes con NANCA, los cuales son los de mayor edad (69 años de media) y padecedores de una enfermedad sistémica que puede ser agresiva en bastantes casos.

Por tanto, viendo estos resultados y analizando el porqué, podemos decir que nuestro estudio retrospectivo de los pacientes biopsiados en el año 2014 en la provincia de Castellón ofrece unos resultados que se correlacionan con los hallazgos que nos ofrecen otras poblaciones de países de similares características socio-culturales. Añadir, no obstante, que en este estudio hay que tener en cuenta que la muestra recogida es reducida (n=48) con lo cual los datos no son extrapolables fuera de nuestra población diana, aunque si pueden ser orientativos al concordar con los datos extraídos de otros estudios con muestras más elevadas <sup>(29)</sup>. Sería recomendable pues, la continuación del estudio con series de casos de los años posteriores para aumentar así el número de la muestra y comprobar que la distribución de las glomerulonefritis en nuestra población se continua similar en el tiempo, haciendo así que estos datos fueran extrapolables.



## **BIBLIOGRAFÍA**

- <sup>(1)</sup> Pérez Arellano, Jose Luis. Capítulo 48: síndromes en la patología renal (I): glomerulonefritis, nefrótico, tubulopatía, nefropatía intersticial y vascular renal. Sisinio de Castro: manual de patología general. 6ª edición. España: Elsevier; 2006. p. 405-413. ISBN: 1-881041-96-4
- <sup>(2)</sup> Pérez-García R, López-Gómez JM, Jofré R, Valderrábano J. Epidemiología del síndrome nefrótico en España. Servicio de Nefrología Hospital Gregorio Marañón. Nefrología. 1990; 10 (5) p. 56-62
- <sup>(3)</sup> García - Conde, J.; Merino Sánchez, J.; González Macías, J. (1995). «Fisiopatología glomerular». *Patología General. Semiología Clínica y Fisiopatología*. McGraw - Hill Interamericana. ISBN 8448600932.
- <sup>(4)</sup> Villabona C, Alberti R, Joven J. Hiperlipidemia y síndrome nefrótico. Revista Sociedad Española de Diálisis y Trasplante (SEDYT). 1988. Artículo publicado en su versión electrónica, disponible en: [http://www.sedyt.org/revistas/1988\\_10\\_2/1988\\_10\\_2\\_64\\_67.pdf](http://www.sedyt.org/revistas/1988_10_2/1988_10_2_64_67.pdf)
- <sup>(5)</sup> Almagro-Vazquez D, Estados de hipercoagulabilidad. Rev. cubana de hematología, inmunología y hemoterapia. 1997;13(2):90-108
- <sup>(6)</sup> Kodner Charles. Nephrotic syndrome in adults: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2009 Nov 15; 80 (10): 1129-1134. Disponible en: <http://www.aafp.org/afr/2009/1115/p1136.html>
- <sup>(7)</sup> Rivera Hernández, F. Indicaciones de biopsia renal. Revista de Nefrología. NefroPlus 2009 (2016); 2(1):1-8 Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefroplus-articulo-biopsia-renal-X1888970009000371>
- <sup>(8)</sup> Walker PD, Cavallo T, Bonsib Sm. Practice guidelines for the renal biopsy. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc 2004; 17:1555-63
- <sup>(9)</sup> Fernández Fresnedo, G. Glomerulonefritis Primarias. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-glomerulonefritis-primarias-10>
- <sup>(10)</sup> Mezzano AS, Aros EC. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. Rev Médica Chile. 2005; 133:338-48
- <sup>(11)</sup> Sociedad Española de Nefrología, Registro de Glomerulonefritis. Epidemiología de las nefropatías en España. Datos de 1994-95. Revista de Nefrología. 1997 (2016); XVII (3): 7-15
- <sup>(12)</sup> Sociedad Española de Nefrología. Registro Español de Glomerulonefritis. Datos generales de 1994 a 2013. XLIV Congreso Nacional de Nefrología. Barcelona, 5 de Octubre de 2014.

- (13) D'Agati V., Charles Jennette J, Silva FG. Non-Neoplastic Kidney Disease (athlas of non-tumor pathology). American Registry of Pathology in collaboration with Armed Forced Institute of Pathology, Washington DC: AFIP; 2005.
- (14) D'Agati VD, Alster JM, Jenette JC, Thomas DB, Pullman J, Savino DA, et al Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8:399-406
- (15) Charles Jennette J, D'Agati VD, Olson JL. Heptinstall's pathology of the kidney. Seventh, 2 volume set Edition. In: Heptinstall's Pathology of the Kidney. LWW; Seventh, 2 volume set edition (August 27, 2004), 2014. P.96
- (16) Velásquez-Forero F., Valdez-Cepeda A. Lesiones anatomopatológicas del síndrome nefrótico idiopático en el adulto. Nefrología. 1999; Vol XIX (1): 16-21.
- (17) Armando Noguera Valverde D., Madrigal Campos G., Carranza Portocarrero A. Síndrome nefrótico primario: análisis clínico patológico. Rev Cubana Pediatría 2007 (2016); vol 79 (3). Consultado en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312007000300002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000300002)
- (18) Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado de 14 de diciembre de 1999, núm. 298.
- (19) Sethi S, Hass M, Markowitz GS, D'Agati VD, Renke HG, Jennette JC, et al. Mayo clinic/reenal pathology society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. J Am Soc Nephrol. 2016; 27:1278-87
- (20) López Gómez J.M., Pérez García R, Rivera F., Sociedad Española de Nefrología, Registro de Glomerulonefritis. Epidemiología de las biopsias renales en España. Datos de 1996 y 1997. Revista de Nefrología. 1999; 19 (2) p. 15-19
- (21) Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Tranpl Assoc – Eur Ren Assoc. 2002;17:1594-602
- (22) Ghulam Y, Bidhu BD, Amaresh CS, Zakir H. Histopathological types in adult nephrotic syndrome. Saudi J Kidney Dis Transpl 2016; 27: 576 – 80
- (23) Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The renal group of inmunopathology. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transplant Assoc – Eur Renal Assoc. 1997;12:418-26
- (24) Braun N, Schweisfurth A, Lohöfener C, Lange C, Gründeman C, Kundt G, et al. Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany. Int Urol Nephrol. 2011; 43:1117-26
- (25) Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, petrica L, et al. Epidemiology of renal biopsy in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy

databases. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc. 2006;21:419-24

<sup>(26)</sup> Heaf J, Lokkegaard H, Larsen S. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc. 1999; 14:1889-97

<sup>(27)</sup> Méndez ASR, Ponce RQ, Ramírez BM, Romero JL, Hernández TA. Caracterización histopatológica de 306 biopsias renales con enfermedad glomerular. Su evolución a enfermedad renal crónica. 7o Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005; p. 1-17

<sup>(28)</sup> Murugapandian S, Mansour I, Hudeeb M, Hamed K, Hammode E, Bijin B, et al. Epidemiology of glomerular diseases in the adult population in southern Arizona: review of 10-year renal biopsy data. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3633

<sup>(29)</sup> Barrera-Herrera LE, López-Panqueva RP, Flórez-Vargas AA, Andrade-Pérez RE. The spectrum of glomerular disease between the years 2003 and 2015 in Columbia: A review of 12613 cases. Sociedad Española de Anatomía Patológica 2016; 1699-8855

<sup>(30)</sup> Durán-Álvarez S, Campo-Sánchez L. IgA nephropathy, the most common glomerulopathy worldwide. Revista Cubana de Pediatría. 2015; 87(3):350-361